

**PROSTAGLANDIN E1 FAT EMULSION****Publication number:** JP4338333**Publication date:** 1992-11-25**Inventor:** KAMIO YOSHIHIRO; MIURA IKUFUMI; TSUCHIYA MIKAKO**Applicant:** ASAHI CHEMICAL IND**Classification:****- international:** **A61K9/107; A61K31/557; A61P9/08; A61P9/12; A61K9/107; A61K31/557; A61P9/00; (IPC1-7): A61K9/107; A61K31/557****- European:****Application number:** JP19910135355 19910513**Priority number(s):** JP19910135355 19910513**Report a data error here****Abstract of JP4338333**

**PURPOSE:** To provide a prostaglandin E1 (PGE1) fat emulsion containing PGE1, an oil base, a phospholipid and water, free from higher fatty acid as an emulsifying assistant and having remarkably improved storage stability of PGE1. **CONSTITUTION:** The objective PGE1 fat emulsion contains (A) PGE1, (B) an oil base such as a vegetable oil (e.g. soybean oil or sesame oil) especially having a purity of  $\geq 98\%$ , preferably  $\geq 99.8\%$  as a glyceride, (C) a phospholipid, e.g. a refined phospholipid such as yolk lecithin or soybean lecithin and (D) water and is free from a higher fatty acid (e.g. oleic acid) or its salt as an emulsifying assistant. The amounts of the components A and B are 0.0001-0.001W/V% and 5-50W/V%, respectively, and the weight ratio of C/B is 1/100 to 1/2. The emulsion may be further incorporated with an emulsion stabilizer other than higher fatty acid and its salt, a polymeric substance, an isotonicizing agent, an antioxidant, etc.

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-338333

(43) 公開日 平成4年(1992)11月25日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/557	A B R	7252-4C		
9/107	E	7329-4C		
	C	7329-4C		
31/557	A B U			

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平3-135355

(22) 出願日 平成3年(1991)5月13日

(71) 出願人 000222761

東洋醸造株式会社

静岡県田方郡大仁町三福632番地の1

(72) 発明者 神尾 佳弘

静岡県田方郡大仁町三福632-1

(72) 発明者 三浦 郁文

静岡県田方郡大仁町三福143-3

(72) 発明者 土屋 美賀子

静岡県田方郡大仁町御門5

(74) 代理人 弁理士 小野 信夫 (外1名)

(54) 【発明の名称】 プロスタグランジンE<sub>1</sub> 脂肪乳剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 プロスタグランジンE<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)、油基剤、リン脂質および水を含有するプロスタグランジンE<sub>1</sub> 脂肪乳剤において、オレイン酸等の高級脂肪酸またはその塩を実質的に含有せしめないことを特徴とするPGE<sub>1</sub> 脂肪乳剤。

【効果】 本発明のPGE<sub>1</sub> 脂肪乳剤は、PGE<sub>1</sub> の保存安定性が高く、かつ15-ヒドロキシデヒドロゲナーゼによる不活性化も受けないので、血管拡張作用および降圧作用を有するPGE<sub>1</sub> 製剤として有利に使用することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 プロスタグランジンE<sub>1</sub>、油基剤、リン脂質および水を含む、且つ高級脂肪酸またはその塩を実質的に含有しないことを特徴とするプロスタグランジンE<sub>1</sub>脂肪乳剤。

【請求項2】 オレイン酸またはその塩を含有しないものである請求項1記載のプロスタグランジンE<sub>1</sub>脂肪乳剤。

【請求項3】 少なくとも、有効量のプロスタグランジンE<sub>1</sub>、5〜50w/v%の油基剤、該油基剤の1/100〜1/2の重量のリン脂質および適量の水を含む、且つ組成中に高級脂肪酸またはその塩を実質的に含有せしめないことを特徴とする請求項1記載のプロスタグランジンE<sub>1</sub>脂肪乳剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、血管拡張作用および降圧作用を有するプロスタグランジンE<sub>1</sub>脂肪乳剤に関し、さらに詳しくは、プロスタグランジンE<sub>1</sub>の保存安定性の高いプロスタグランジンE<sub>1</sub>脂肪乳剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 プロスタグランジンE<sub>1</sub>（以下、「PGE<sub>1</sub>」と表すことがある）は、多くの哺乳動物において強い血管拡張作用を示すことが知られているが、PGE<sub>1</sub>自身の化学的安定性の低さから、その投与方法や製剤化が困難であった。従来、PGE<sub>1</sub>の不安定さを改善するために、PGE<sub>1</sub>に種々の化合物を添加して安定化する方法や、PGE<sub>1</sub>のα-シクロデキストリン包接化合物が検討されてきた。

【0003】 最近、PGE<sub>1</sub>は、肺、腎、肝などに存在する15-ヒドロキシデヒドロゲナーゼによって不活性化されるといふ欠点が認識され、この欠点を解決するためPGE<sub>1</sub>の油基剤として大豆油を用いた静脈用脂肪乳剤が開発され（特公平1-57094号）、実際に市販されている。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 一般に大豆油を用いて脂肪乳剤を調製する場合には、乳化を補助するための乳化補助剤が必要とされており、普通は炭素数6〜22、好ましくは炭素数12〜20の高級脂肪酸またはその塩を用いられている。例えば上記の特公平1-57094号においても高級脂肪酸、例えば、オレイン酸、ステアリン酸、リノール酸、パルミチン酸、リノレン酸、ミリスチン酸、またはそのナトリウム塩の使用が示されており、特にオレイン酸またはそのナトリウム塩が好ましい乳化補助剤として挙げられている。

【0005】 しかしながら、従来の脂肪乳剤組成においては、PGE<sub>1</sub>の化学的不安定性が必ずしも改善されておらず、PGE<sub>1</sub>の残存率の向上したPGE<sub>1</sub>脂肪乳剤の開発が待たれていた。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記問題点を解決するために鋭意研究した結果、意外にも乳化補助剤である高級脂肪酸がPGE<sub>1</sub>の化学的不安定性に関与する要因であり、PGE<sub>1</sub>脂肪乳剤中からこれを除くことによりPGE<sub>1</sub>の保存安定性が顕著に改善され、製剤中のPGE<sub>1</sub>の残存率が高まることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】 即ち、本発明は、PGE<sub>1</sub>、油基剤、リン脂質および水を含む、且つ高級脂肪酸またはその塩を実質的に含有しないことを特徴とするPGE<sub>1</sub>脂肪乳剤を提供するものである。

【0008】 本発明のプロスタグランジンE<sub>1</sub>脂肪乳剤は、乳化補助剤である高級脂肪酸またはその塩を含有せしめない以外は常法によって調製することができる。すなわち、主薬であるプロスタグランジンE<sub>1</sub>の他、油基剤、リン脂質と水を適宜用い、調製すればよい。

【0009】 主剤であるPGE<sub>1</sub>の配合量は、脂肪乳剤の形態および用途によって適宜増減できるが、一般には当該乳剤又は乳剤組成物中に有効量添加すればよく、通常は100〜0.2μg/ml程度添加すればよい。

【0010】 本発明のPGE<sub>1</sub>脂肪乳剤の調製において用いられる油基剤としては、例えば大豆油、ゴマ油、綿実油、サフラワー油、コーン油のような植物油が用いられ、好適には大豆油またはゴマ油が用いられる。植物油は、高純度精製植物油であることが好ましく、具体的には、精製大豆油や精製ゴマ油を例えば水蒸気蒸留法やカラム吸着などにより不純物を除去すればよく、グリセライド（トリ、ジ、モノグリセライド）として98%以上、好ましくは、99.8%以上の純度を有するものが好ましい。

【0011】 一方、リン脂質としては、例えば卵黄レシチン、大豆レシチンなどの精製リン脂質等が挙げられ、これらリン脂質は、常法の有機溶媒による分画法によって調製することができる。すなわち、例えば粗卵黄レシチンを冷n-ヘキサン-アセトンに溶解し、攪拌下、徐々にアセトンを添加し、不溶物を濾別回収し、この操作を更にもう一度繰り返した後溶媒を留去することによって精製リン脂質を得ることができる。これは主として、ホスファチジルコリンを含有するものであるが、これ以外のリン脂質を含有していてもよい。

【0012】 本発明において、製剤組成中から排除する高級脂肪酸は、従来のPGE<sub>1</sub>脂肪乳剤を調製する際に存在または添加せしめる乳化補助剤であり、これは、直鎖状または分枝状の、不飽和結合を含んでいてもよい炭素数12〜20程度の脂肪酸であって、例えば、オレイン酸、ステアリン酸、リノール酸、パルミチン酸、リノレン酸、ミリスチン酸等、特にオレイン酸がこれに該当する。また、本発明においては、これらの塩の利用も避けるべきであり、例えば高級脂肪酸のアルカリ金属塩

3

(ナトリウム塩、カリウム塩等)や、アルカリ土類金属塩(カルシウム塩等)などの生理的に受け入れられる塩も排除されるべきである。このように、PGE<sub>1</sub>脂肪乳剤中に高級脂肪酸を実質的に含有させないためには、具体的には、PGE<sub>1</sub>脂肪乳剤の調製時に乳化補助剤としての高級脂肪酸を添加しなければよい。

【0013】本発明のPGE<sub>1</sub>脂肪乳剤調製のための各成分の配合量の例としては、主薬であるプロスタグランジンE<sub>1</sub>を有効量、通常は全量に対して0.001~0.001W/V%程度、油基剤は通常1~30W/V%程度、好ましくは5~50W/V%程度、リン脂質は重量で該油基剤の1/100~1/2程度配合し、これに適量の水と後記の任意成分を配合した組成が例示される。

【0014】本発明の脂肪乳剤には、本発明の効果を損なわない範囲で各種の任意成分、例えば高級脂肪酸およびその塩以外の乳化安定剤や、高分子物質、等張化剤、抗酸化剤なども添加できる。

【0015】乳化安定剤としては、例えばコレステロールやホスファチジン酸等が例示され、これらは医薬用として使用可能なものであれば使用でき、通常コレステロールは、全量に対して0.5W/V%以下、好ましくは0.1W/V%以下の量を添加すればよく、ホスファチジン酸は通常、5W/V%以下、好ましくは1W/V%以下の量を添加すればよい。

【0016】また、高分子物質としては、アルブミン、デキストラン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤、ゼラチン、ヒドロキシエチル澱粉等が例示され、これらは通常PGE<sub>1</sub> 1重量部に対して0.1~5重量部、好ましくは0.5~1重量部を添加すればよい。このうち、アルブミンとしては抗原性の問題からヒト由来のものが好ましく、ビニル重合体としてはポリビニルピロリドンなどが具体的には好ましい例として挙げられる。また、非イオン性界面活性剤としては、ポリアルキレングリコール(例えば平均分子量1000~10000、好ましくは4000~6000のポリエチレングリコール)、ポリオキシアルキレン共重合体(例えば平均分子量1000~20000、好ましくは6000~10000のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体)、硬化ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体(例えば硬化ヒマシ油ポリオキシエチレン(20)エーテル、同(40)エーテル、同(100)エーテル等)、ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体(例えばヒマシ油ポリオキシエチレン(20)エーテル、同(40)エーテル、同(100)エーテル等)などが例示される。

【0017】さらに等張化剤としては、グリセリン、ブドウ糖などが例示され、これらは製剤が280~300mOsmに調整し得る適宜の量を添加すればよく、例えばグリセリンの場合には、1.7~2.7W/V%程度、好ましくは2.2~2.6W/V%程度が例示される。

4

【0018】抗酸化剤としては、例えばビタミンC、安息香酸、クエン酸及びその塩、ジブチルヒドロキシルエーテル、ジブチルヒドロキシアニソール、 $\alpha$ -トコフェロール、D-ソルビトール等が挙げられる。

【0019】本発明の脂肪乳剤の製造に当たっては、例えば、所定量の油基剤(例えば、高純度精製ゴマ油)に、PGE<sub>1</sub>、リン脂質および必要に応じてその他前記の種々の添加剤(例えば、グリセリン等)などを適宜添加し、さらに適量の水を加えて常用のホモミキサーやホモジナイザー、例えば加圧噴射型ホモジナイザー、超音波ホモジナイザー等を用いて均質化処理をすることにより乳剤を調製すればよい。PGE<sub>1</sub>を添加する際には、予めPGE<sub>1</sub>を極微量の無毒性の無水有機溶媒(好ましくは無水エタノール等)に溶解した上で添加してもよい。

【0020】またその他の製造法として、油基剤にリン脂質等を添加し、適量の水を加え、前記の方法で乳剤とした後、無毒性の無水有機溶媒(好ましくは無水エタノール等)に溶解した所定量のPGE<sub>1</sub>をこの乳剤に添加混合して、前記有機溶媒を除去することにより本願のPGE<sub>1</sub>脂肪乳剤を製造する方法が挙げられる。この場合に油相中に少量の水を添加することにより先ず油中水型分散液を調製し、次いでこれを本願の水相中油型乳剤に転相することもできる。また、製造の都合や目的によっては、脂肪乳剤の生成後に安定化剤、等張化剤などの添加剤を加えてもよい。

【0021】斯くして得られたPGE<sub>1</sub>脂肪乳剤は、適宜の粒径を有する粒子とさせ得るが、医薬としては、副作用の発生が防止されることから、その平均粒径を500nm以下、特に100~400nm程度とすることが好ましい。

【0022】また、例えば、ホウケイ酸ガラスやソーダ石灰ガラスにて成形された容器内に水や酸が作用すると、その表面からのアルカリ成分の溶出等の外的要因により、水溶液組成物のpHの変動を生ずる場合がある。

このような場合には、容器表面のアルカリ成分を選択的に洗浄、除去した脱アルカリ処理容器に充填すれば、本発明のPGE<sub>1</sub>脂肪乳剤は極めて安定な製剤とすることができる。脱アルカリ処理容器の好ましい例は、脱アルカリ処理を施したガラス等の容器、さらに具体的には脱アルカリ処理を施したガラスアンプルであり、その調製法としては、例えば250~800℃程度の高温状態のガラス表面に亜硫酸ガスや硫酸アンモニウム等の水溶性イオウ酸化物を接触させて、表面のアルカリ成分を微細な硫酸塩結晶となし、その後洗浄する方法が例示される。

【0023】本発明の脂肪乳剤は、例えば注射など非経口の投与経路、特に静脈投与によることが好ましい。本発明の脂肪乳剤の好ましい投与は、例えばPGE<sub>1</sub>として1~100 $\mu$ g程度の量を、0.02~0.2ng/

k g/分の割合で1日1回静脈内に持続注入することである。

#### 【0024】

【実施例】以下に本発明に関する具体的な実施例、比較例および試験例を挙げるが、本発明はこれらによって何等限定されるものではない。

#### 【0025】実施例 1

プロスタグランジンE<sub>1</sub> 2mgを、無水エタノール（和光純薬製、試薬特級）200μlに溶解し、日本薬局方ゴマ油（小堀製薬社製）40gに混合し、これに精製卵黄レシチン（旭化成社製）4.8g、濃グリセリン（和光純薬製、試薬特級）10gを加え、さらに蒸留水を加えて全量を400gとした。これを5℃でオートホモミキサーを用い、10000rpmで20分間粗乳化した後、加圧噴射型ホモジナイザー（商品名：マントンゴウリン）にて、30℃以下、460kg/cm<sup>2</sup>、パス回数20回の乳化条件にて細乳化を行い、平均粒子径227nmの白色脂肪乳剤300gを得た。該脂肪乳剤を、内表面をサルファ処理したアンプル（脱アルカリ処理容器）に1mlずつ分注し、該アンプルを密閉し、アンプル製剤を得た。

#### 【0026】実施例 2

実施例1と同様にして、プロスタグランジンE<sub>1</sub> 2mgを、無水エタノール200μlに溶解し、日本薬局方ゴマ油40gに混合し、精製卵黄レシチン（リン脂質全体に対するホスファチジルエタノールアミン含量；4%）4.8g、濃グリセリン10gを加え、さらに蒸留水を加えて全量を400gとし、以下、実施例1と同様に\*

\*て、透明感のある白色のプロスタグランジンE<sub>1</sub>脂肪乳剤（平均粒子径227nm）300gを得、アンプル製剤とした。

#### 【0027】比較例

実施例2と同様にして、プロスタグランジンE<sub>1</sub> 2mgを、無水エタノール200μlに溶解し、日本薬局方ゴマ油40gに混合した。これに、精製卵黄レシチン（ホスファチジルエタノールアミン含量；4%）4.8g、濃グリセリン10gおよびオレイン酸（日本油脂社製、純度99%）1gを加え、さらに蒸留水を加えて全量を400gとし、以下、実施例2と同様にて、透明感のある白色のプロスタグランジンE<sub>1</sub>脂肪乳剤（平均粒子径227nm）300gを得、アンプル製剤とした。

#### 【0028】試験例

実施例2のPGE<sub>1</sub>脂肪乳剤と比較例のPGE<sub>1</sub>脂肪乳剤のアンプル製剤を、40℃で1週間保存した後、残存するPGE<sub>1</sub>量を測定し、比較した。この結果を表1に示す。なお、PGE<sub>1</sub>の含量の測定は、公知の方法を用いてPGE<sub>1</sub>を脂肪乳剤より抽出した後、下記条件で高速液体クロマトグラフィー（HPLC）にて行った。

【0029】検出波長； 200nm

カラム； ディクロソルブ社製ODSカラム（内径4.6mm、長さ150mm）

溶出溶媒； 1/150Mリン酸バッファー（pH6.5）-アセトニトリル=3.3：1混液

溶出速度； 1ml/min

【0030】

表 1

	PGE <sub>1</sub> 残存率
実施例2	75.6%
比較例	63.5%

【0031】この結果から明らかな通り、実施例2のPGE<sub>1</sub>脂肪乳剤のPGE<sub>1</sub>残存率は比較例のそれに比べ、明らかに高かった。

#### 【0032】

【発明の効果】本発明のPGE<sub>1</sub>脂肪乳剤は、PGE<sub>1</sub>の

保存安定性が高く、かつ15-ヒドロキシデヒドロゲナーゼによる不活性化も受けないので、血管拡張作用および降圧作用を有するPGE<sub>1</sub>製剤として有利に使用することができる。以上